

Query/Command : PRT MAXL LEGAL

1 / 1 FAMPAT - ©QUESTEL-ORBIT - image

FAN - 20042780730266

PN - JP8176134 A 19960709 [JP08176134]
STG: Doc. Laid open to publ. Inspec.
AP : 1994JP-0337009 19941227

TI - NEW SYNTHETIC METHOD OF PHTHALIDE DERIVATIVE

PA - TSUMURA & CO

PA0 - (A) TSUMURA & CO

IN - OGAWA YOSHIMITSU; WAKAMATSU TAKESHI; MARUNO MASAO

PR - 1994JP-0337009 19941227

IC - B01J-023/50 B01J-027/04 B01J-027/055 B01J-027/08 B01J-027/232 C07B-061/00 C07D-307/58 C07D-307/88

AB - (JP08176134)

PURPOSE: To provide a new synthetic method of phthalide derivatives in a high selectivity and a high yield by reacting an acetylene carboxylic acids mixed with a silver salt and/or silver.

CONSTITUTION: This new synthetic method of phthalide derivatives comprises reacting by mixing a compound of formula I (R₁ is an alkyl; R₂, R₃ are each H, an alkyl or R₂ and R₃ linked to form a ring) with one or more silver salt (e.g. silver iodide, silver chloride, silver carbonate and silver sulfate) and/or silver in an anhydrous aprotic polar solvent (e.g. anhydrous dimethylformamide) with adding amines if necessary at -40 to 100 deg.C to obtain the compounds of formula II. The phthalide derivatives are useful as medicines having the inhibitory effect of prostaglandin F₂.alpha., the reducing effect of blood viscosity, the suppressing effect of cell proliferation, etc.

COPYRIGHT: (C)1996,JPO

UP - 2000-08

Search statement 7

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO).

1/1 DWPI - ©Thomson Derwent - image

- AN** - 1996-368196 [37]
- XA** - C1996-116334
- TI** - Prepn. of phthalide derivs. useful as prostaglandin inhibitors to lower blood viscosity and inhibit cell growth - by reaction of acetylene-carboxylic acid with silver and/or one or more silver salts, gives high yield and selectivity
- DC** - B03
- PA** - (TSUR) TSUMURA & CO
- NP** - 1
- NC** - 1
- PN** - JP08176134 A 19960709 DW1996-37 C07D-307/88 10p *
AP: 1994JP-0337009 19941227
- PR** - 1994JP-0337009 19941227
- IC** - C07D-307/88 B01J-023/50 B01J-027/04 B01J-027/055 B01J-027/08 B01J-027/232 C07D-307/58 C07B-061/00
- AB** - JP08176134 A
Prepn. of phthalide derivs. of formula (III) comprises reacting an acetylenecarboxylic acid of formula (I) with one or more silver salts and/or Ag. R₂, R₃ = H, opt. subst. alkyl or an opt. subst. ring of formula (II); R₁ = opt. subst. alkyl.
USE - (III) are prostaglandin F2alpha inhibitors, lower blood viscosity and inhibit cell growth.
ADVANTAGE - The method gives (III) with high selectivity and yield.
(Dwg.0/0)
- MC** - CPI: B06-A02 B07-A01 B14-F04 B14-L08
- UP** - 1996-37

Search statement 5

Copyright 2007 by Thomson Digital Inc.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-176134

(43)公開日 平成8年(1996)7月9日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 307/88				
B 01 J 23/50	X			
27/04	X			
27/055	X			
27/08	X			

審査請求 未請求 請求項の数3 FD (全10頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平6-337009	(71)出願人 000003665 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋3丁目4番10号
(22)出願日	平成6年(1994)12月27日	(72)発明者 小川 義光 茨城県稻敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
		(72)発明者 若松 武 茨城県稻敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
		(72)発明者 丸野 政雄 茨城県稻敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内

(54)【発明の名称】 フタリド誘導体の新規な合成方法

(57)【要約】

【目的】 本発明は、フタリド誘導体を高選択的かつ高収率に合成することが可能な新規合成方法を提供することを目的とする。

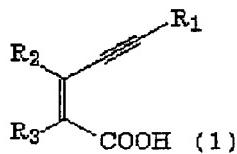
【構成】 本発明は、アセチレンカルボン酸に1種又は2種以上の銀塩及び／又は銀を混合して反応させることを特徴とするフタリド誘導体の合成方法である。



(2)

(式中、破線は環を形成する結合であり、各々飽和又は不飽和結合を示す)を示し、R₁は置換若しくは非置換のアルキル基を示す。]で表されるフタリド誘導体(以下、単にフタリド誘導体と略す)は、プロスタグランジンF2α阻害作用、血液粘度低下作用、細胞増殖抑制作用等を有し、医薬品に有用な薬物であることが報告されている。(特許公開昭和63年第83081号公報・特許公開平成4年第77480号公報・特許公開平成4年第208278号公報・特許公開平成5年第33106号公報等)

【00】一方、フタリド誘導体の合成法としては、下記一般式(1)



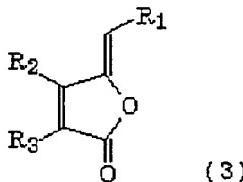
20

(式中、R₁及びR₂は、各々独立して水素原子又は置換若しくは非置換のアルキル基、あるいは一緒になって置換又は非置換の下記式(2)で表される環



(2)

(式中、破線は環を形成する結合であり、各々飽和又は不飽和結合を示す)を示し、R₁は置換若しくは非置換のアルキル基を示す。]で表されるアセチレンカルボン酸に1種又は2種以上の銀塩及び/又は銀を混合して反応させることを特徴とする下記一般式(3)



(3)

20

[式中、R₁、R₂及びR₃は、前記定義と同じ]の合成方法。

【請求項2】ヨウ化銀、臭化銀、塩化銀、炭酸銀、過ヨウ素酸銀、硫酸銀、クロム酸銀、硫化銀から選ばれる1種又は2種以上の銀塩及び/又は銀を使用した請求項1記載の合成方法。

【請求項3】無水非プロトン性極性溶媒中で反応させる請求項1又は2記載の合成方法。

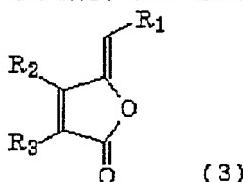
【発明の詳細な説明】

【00】

【産業上の利用分野】本発明は、フタリド誘導体を高選択的かつ高収率に合成することが可能な新規合成方法に関する。

【00】

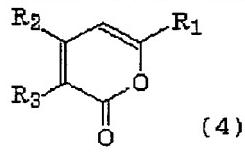
【従来の技術および課題】下記一般式(3)



(3)

30

[式中、R₁及びR₂は、各々独立して水素原子又は置換若しくは非置換のアルキル基、あるいは一緒になって置換又は非置換の下記式(2)で表される環



(4)

[式中、R₁、R₂及びR₃は、前記定義と同じ]で表される化合物を生じる。

【00】副生成物の生じる度合いは、その反応試薬や反応条件により異なるが、例えば、ベンゼン環が縮合したアセチレンカルボン酸を出発物質にヨウ化銅(CuI)、硫酸水銀(HgSO₄)又は硫酸を反応試薬として用いた場合、主生成物としてイソクマリン誘導体を得る。又、ベンゼン環が縮合していないアセチレンカルボン酸を出発物質に、硝酸銀(AgNO₃)又は酸化水銀(HgO)を反応試薬として用いた場合、主生成物としてベンテノリドを得るか、あるいはブテノリドとフタリド誘導体が1:1に近い混合物で得られる。故に、従来的合成法に従いフタリド誘導体を合成すると、その収率は非常に低いものであった。

【00】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、フタリド誘導体を高選択的かつ高収率に合成することが可能な新規合成方法を提供することを目的とする。

【00】

40

50

【課題を解決するための手段】本発明らは、上記の如き従来法の欠点に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、アセチレンカルボン酸に銀塩又は銀を混合して反応させることより、フタリド誘導体を高選択的かつ高収率に合成することが可能であることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【00】即ち、本発明はアセチレンカルボン酸に1種又は2種以上の銀塩及び／又は銀を混合して反応させることよりフタリド誘導体を合成する方法である。

【00】本発明の方法は、上述の通りアセチレンカルボン酸に1種又は2種以上の銀塩及び／又は銀を混合して反応させることよりフタリド誘導体を合成する方法に他ならないが、その方法の詳細について以下に述べる。

【00】本発明の方法では、1種又は2種以上の銀塩及び／又は銀を使用する。特に銀塩については、その使用実績により、ヨウ化銀(AgI)、臭化銀(AgBr)、塩化銀(AgCl)、炭酸銀(Ag₂CO₃)、過ヨウ素酸銀(AgIO₃)、硫酸銀(Ag₂SO₄)、クロム酸銀(Ag₂CrO₄)、硫化銀(Ag₂S)から選ばれる1種又は2種以上の銀塩及び／又は銀を使用することが好みしい。

【00】本発明の方法の条件は、アセチレンカルボン酸を環化反応させることのできる条件なら適宜使用することができるが、以下にその条件について挙げる。

【00】反応に用いられる溶媒は、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ジオキサン、塩化メチレン、メタノール等の溶媒を使用することができるが、無水非プロトン性極性溶媒(ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等)を使用することができます。

【00】反応温度は、-40°Cから100°Cまでの範囲から適宜選択することができるが、0°Cから30°Cであることが好みしい。

【00】又、必要に応じトリエチルアミン、ジイソプロ*

* ピルエチルアミン等の低級アルキルアミン類やビリジン等の適当なアミン類を反応を促進する目的で加えることができる。

【00】次に、反応終了後、反応液を通常の精製工程により精製することにより、フタリド誘導体を得るが、例えば反応液をセライト、ロ紙、グラスフィルター等により濾過し、濾液に水を加え、有機溶媒(酢酸エチル、クロロホルム、エーテル)で抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧留去することができる。更に、これを再結晶や減圧蒸留で精製するか、あるいは必要に応じフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、アルミナ、セファデックス等)で精製することができる。

【00】次に、本発明の実施例を示して、更に詳細な説明をするが、本発明はこれにより何ら制限されるものではない。

【00】実施例1 (Z)-3-ブチリデンフタリドの製造

25mLナス型フラスコに2-(1-ベンチニル)安息香酸100mg、ヨウ化銀(AgI)、銀(Ag)、塩化銀(AgCl)、臭化銀(AgBr)、炭酸銀(Ag₂CO₃)又は硫酸銀(Ag₂SO₄)10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド1mLを加え、室温で18時間激しく攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル抽出、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧留去して反応残渣を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:溶出液、クロロホルム-ベンゼン=1:4)で分離精製する

ことにより、下記の理化学的性質を有する(Z)-3-ブチリデンフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する(Z)-3-ブチリデンフタリドの収率及びその副生成物である3-プロピルイソクマリンとの生成比(反応残渣のNMRの積分値を解析)の結果を示す。

反応試薬	収率	フタリド誘導体:イソクマリン誘導体 (NMRの積分値)
AgI	80%	88:12
Ag	95%	86:14
AgCl	61%	86:14
AgBr	42%	87:13
Ag ₂ CO ₃	92%	83:17
Ag ₂ SO ₄	92%	81:19

【00】名称: (Z)-3-ブチリデンフタリド

分子式: C₁₂H₁₂O₂

分子量: 188.22

性状: 無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 50

1777, 1686.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃): 0.99 (3H, t, J=7.3Hz),

1.56 (2H, t q, J=7.3, 7.3Hz),

2.46 (2H, dt, J=7.8, 7.3Hz),

5

5. 65 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 51 (1H, dddd, J = 7. 8, 6. 0, 2. 4 Hz), 7. 60 - 7. 78 (2H, m), 7. 89 (1H, dd d, J = 7. 8, 1. 0, 1. 0 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z : 188 (M+, 22), 159 (100).

【00】名称: 3-プロピルイソクマリン

分子式: C₁₂H₁₄O₂

分子量: 188. 22

性状: 無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1730, 1656.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 1. 00 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 74 (2H, t q, J = 7. 5, 7. 3 Hz), 2. 51 (2H, t, J = 7. 5 Hz), 6. 26 (1H, s), 7. 36 (1H, ddd, J = 7. 6, 1. 5, 1. 0 Hz), 7. 44 (1H, ddd, J = 7. 6, 7. 6, 1. 5 Hz), 7. 67 (1H, ddd, J = 7. 6, 7. 6, 1. 5 Hz), 8. 25 (1H, *20

6

*ddd, J = 7. 6, 1. 5, 1. 0 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z : 188 (M+, 74), 83 (100).

【00】実施例2 (Z)-3-シクロヘキシリメチレンフタリドの製造

25mI ナス型フラスコに2-(シクロヘキシリエチル)安息香酸100mg、ヨウ化銀 (AgI) 又は銀 (Ag) 10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド1mIを加え、室温で終夜攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル抽出、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、溶媒を減圧留去して反応残渣を得た。

次に、反応残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 溶出液、ベンゼン-n-ヘキサン=1:2) で分離精製することにより、下記の理化学的性質を有する (Z)-3-シクロヘキシリメチレンフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する (Z)-3-シクロヘキシリメチレンフタリドの収率及びその副生成物である3-シクロヘキシリイソクマリンとの生成比 (反応残渣のNMRの積分値を解析) の結果を示す。

反応試薬	収率	フタリド誘導体: イソクマリン誘導体 (NMRの積分値)
AgI	82%	90:10
Ag	96%	90:10

【00】名称: (Z)-3-シクロヘキシリメチレンフタリド

分子式: C₁₂H₁₆O₂

分子量: 228. 29

性状: 無色針状晶

融点: 85-87°C

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1770, 1719, 1680.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 1. 05-1. 85 (10H, m), 2. 80 (1H, m), 5. 50 (1H, d, J = 9. 5 Hz), 7. 50 (1H, ddd, J = 7. 6, 6. 1, 2. 0 Hz), 7. 55-7. 75 (2H, m), 7. 89 (1H, ddd, J = 7. 6, 1. 0, 1. 0 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z : 228 (M+, 16), 147 (100).

【00】名称: 3-シクロヘキシリイソクマリン

分子式: C₁₂H₁₄O₂

分子量: 230. 30

性状: 無色針状

融点: 91-93°C

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1722, 1647.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 1. 10-2. 10 (10H, m), 2. 45 (1H, m), 6. 23 (1H, s), 7. 37 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 44 (1H, ddd, J = 7. 8, 7. 8, 1. 2 Hz), 7. 67 (1H, ddd, J = 7. 8, 7. 8, 1. 5 Hz), 8. 25 (1H, d, J = 7. 8 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z : 228 (M+, 100), 172 (23).

【00】実施例3 (Z)-3-(2, 2-ジメチルプロピリデン)フタリドの製造
25mI ナス型フラスコに2-(3, 3-ジメチル-1-ブチニル)安息香酸100mg、ヨウ化銀 (AgI) 又は銀 (Ag) 50%モル量を入れアルゴン置換し、無水ジメチルホルムアミド1mIを加え、室温で18時間激しく攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル抽出、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、溶媒を減圧留去して反応残渣を得た。これをn-ヘキサンから再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する (Z)-3-(2, 2-ジメチルプロピリデン)フタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する (Z)-3-(2, 2-ジメチルプロピリデン)フタリドの収率及びその副生成物である3-(t-ブチル)イソクマリンとの生成比 (反応

残渣のNMRの積分値を解析)の結果を示す。

反応試薬	収率	フタリド誘導体:イソクマリン誘導体 (NMRの積分値)
AgI	86%	98:2
Ag	95%	98:2

[00] 名称: (Z)-3-(2,2-ジメチルプロピリデン)フタリド

分子式: C₁₃H₁₄O₂

分子量: 202.25

性状: 無色ブリズム晶

融点: 88-90°C

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1782, 1674.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DC₁₃) : 1.32 (9H, s), 5.60 (1H, s), 7.49 (1H, ddd, J = 7.6, 6.3, 1.7 Hz), 7.61 (1H, ddd, J = 7.6, 1.7, 1.0 Hz), 7.67 (1H, ddd, J = 7.6, 6.3, 1.0 Hz), 7.88 (1H, dd d, J = 7.6, 1.0, 1.0 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z: 202 (M+, 15), 187 (100).

[00] 名称: 3-(t-ブチル)イソクマリン

分子式: C₁₃H₁₄O₂

分子量: 202.25

性状: 無色ブリズム

融点: 59-60°C

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1734, 1646.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C*)

* DC₁₃) : 1.33 (9H, s), 6.31 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.49 (1H, ddd, J = 7.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.67 (1H, ddd, J = 7.3, 7.3, 1.2 Hz), 8.26 (1H, ddd, J = 7.3, 1.2, 0.7 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z: 202 (M+, 1), 149 (100).

[00] 実施例4 (Z)-3-ヘプチリデンフタリドの製造

25mLナス型フラスコに2-(1-オクチニル)安息香酸100mg、ヨウ化銀(AgI)又は銀(Ag)10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド1mLを加え、室温で18時間激しく攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル抽出、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧留去して反応残渣を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 溶出液、クロロホルム-ベンゼン=1:1)で分離精製することにより、下記の理化学的性質を有する(Z)-3-ヘプチリデンフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する(Z)-3-ヘプチリデンフタリドの収率及びその副生成物である3-ヘキシルイソクマリンとの生成比(反応残渣のNMRの積分値を解析)の結果を示す。

反応試薬	収率	フタリド誘導体:イソクマリン誘導体 (NMRの積分値)
AgI	76%	86:14
Ag	90%	86:14

[00] 名称: (Z)-3-ヘプチリデンフタリド

分子式: C₁₃H₁₈O₂

分子量: 230.30

性状: 無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1780, 1686.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DC₁₃) : 0.89 (3H, t, J = 6.4 Hz), 1.20-1.60 (8H, m), 2.48 (2H, d, t, J = 7.8, 7.3 Hz), 5.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.50 (1H, ddd, J = 8.3, 6.1, 2.0 Hz), 7.60-7.70 (2

H, m), 7.90 (1H, ddd, J = 7.6, 1.0, 1.0 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z: 230 (M+, 20), 159 (100).

[00] 名称: 3-ヘキシルイソクマリン

分子式: C₁₃H₁₈O₂

分子量: 230.30

性状: 無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1728, 1656.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in C DC₁₃) : 0.89 (3H, t, J = 6.6 Hz),

1. 15 - 1. 45 (6H, m), 1. 60 - 1. 80 (2H, m), 2. 53 (2H, t, J = 7. 3 Hz), 6. 25 (1H, s), 7. 35 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 44 (1H, ddd, J = 8. 1, 7. 8, 1. 5 Hz), 7. 67 (1H, ddd, J = 7. 8, 7. 3, 1. 5 Hz), 8. 25 (1H, ddd, J = 7. 3, 1. 5, 0. 7 Hz).
マススペクトル (EI-MS) m/z : 230 (M+, 38), 118 (100).

【00】実施例5 (Z)-3-ベンジリデンフタリドの製造

25m1 ナス型フラスコに2-(フェニルエチニル)安*

* 息香酸100mg、ヨウ化銀 (AgI) 又は銀 (Ag) 50%モル量を入れアルゴン置換し、無水ジメチルホルムアミド10mlを加え、室温で終夜攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル抽出、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、溶媒を減圧留去して反応残渣を得た。これをn-ヘキサンから再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する (Z)-3-ベンジリデンフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する (Z)-3-ベンジリデンフタリドの収率及びその副生成物である3-フェニルイソクマリンとの生成比 (反応残渣のNMRの積分値を解析) の結果を示す。

反応試薬	収率	フタリド誘導体:イソクマリン誘導体 (NMRの積分値)
AgI	90%	100:0
Ag	96%	100:0

【00】名称: (Z)-3-ベンジリデンフタリド

分子式: C₁₅H₁₀O₂

分子量: 222.24

性状: 無色針状晶

融点: 92-94°C

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1774, 1656.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃): 6. 43 (1H, s), 7. 32 (1H, ddd, J = 7. 4, 7. 4, 1. 0, 1. 0 Hz), 7. 41 (2H, ddd, J = 7. 4, 1. 0, 1. 0 Hz), 7. 55 (1H, ddd, J = 7. 7, 7. 2, 1. 0 Hz), 7. 73 (1H, ddd, J = 7. 9, 7. 2, 1. 0 Hz), 7. 78 (1H, dd d, J = 7. 9, 1. 0, 1. 0 Hz), 7. 85 (2H, ddd, 7. 4, 1. 0, 1. 0 Hz), 7. 95 (1H, ddd, J = 7. 7, 1. 0, 1. 0 Hz).
マススペクトル (EI-MS) m/z : 222 (M+, 100), 165 (59).

【00】実施例6 (Z)-3-ベンジリデン-4, 5-メチレンジオキシフタリドの製造

50m1 3頸ナス型フラスコに3, 4-メチレンジオキシ-2-(フェニルエチニル)安息香酸1. 0g、ヨウ化銀50%モル量、無水ジメチルホルムアミド10mlを入れ窒素雰囲気下気密終夜激しく攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液を飽和重曹水で1回、飽和食塩水で2回洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、溶媒を減圧留去し白色固体を得た。これを酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶することにより、下記の理化学的性質を有する (Z)-3-ベンジリデン-4, 5-メチレンジオキシフタリド (収率92%)を得た。尚、(Z)-3-ベンジリデン-4, 5-メチレンジオキシフタリドとその副

生成物である3-フェニル-5, 6-メチレンジオキシイソクマリンとの生成比は反応残渣のNMRの積分値から100:0であった。

【00】名称: (Z)-3-ベンジリデン-4, 5-メチレンジオキシフタリド

分子式: C₁₆H₁₀O₄

分子量: 266.25

融点: 169-171°C

性状: 無色リンペン状晶

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1770, 1646.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃): 6. 27 (2H, s), 6. 37 (1H, s), 6. 99 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 30 (3H, m), 7. 54 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 7. 80 (2H, m).

マススペクトル (EI-MS) m/z : 266 (M+, 100), 152 (27).

【00】実施例7 (Z)-3-ブチリデン-5, 6-ジメトキシフタリドの製造

5L 3頸ナス型フラスコに4, 5-ジメトキシ-2-(1-ベンチニル)安息香酸80g、ヨウ化銀 (AgI) 又は炭酸銀 (Ag₂CO₃) 10%モル量、無水ジメチルホルムアミド800mlを入れ窒素気流中終夜攪拌した (高速回転のメカニカルスターを使用)。次に、反応液をセライト濾過 (酢酸エチルでよく洗う)、濾液を飽和重曹水で1回、飽和食塩水で2回洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、溶媒を減圧留去し白色固体を得た。これを酢酸エチルから再結晶した。さらにこの母液をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液: 塩化メチレン) で分離精製することにより、下記の理化学的性質を有する (Z)-3-ブチリデン-5, 6-

-ジメトキシフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する (Z)-3-ブチリデン-5, 6-ジメトキシフタリドの収率及びその副生成物である 6, 7-ジメトキシ*

* - 3-プロピルイソクマリンとの生成比(反応残渣の NMR の積分値を解析)の結果を示す。

反応試薬	収率	フタリド誘導体: イソクマリン誘導体 (NMR の積分値)
AgI	95%	90:10
Ag ₂ CO ₃	98%	77:23

【00】名称: (Z)-3-ブチリデン-5, 6-ジメトキシフタリド
分子式: C₁₄H₁₆O₄
分子量: 248. 28
性状: 無色ブリズム晶
融点: 129-130°C
赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1752, 1688.
プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃): 0. 99 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 74 (2H, t q, J = 7. 3, 7. 3 Hz), 2. 50 (2H, t, J = 7. 3 Hz), 3. 97 (3H, s), 3. 99 (3H, s), 6. 19 (1H, s), 6. 74 (1H, s), 7. 63 (1H, s).
マススペクトル (EI-MS) m/z: 248 (M+, 100), 233 (16), 219 (46).
【00】実施例8 (Z)-3-ブチリデン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリドの製造
25mLナス型フラスコに 2-(1-ベンチニル)-1-シクロヘキセンカルボン酸 100mg、ヨウ化銀 (AgI) 又は銀 (Ag) 10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド 1mL を加え、室温で終夜攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加えた後、酢酸エチル抽出、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、溶媒を減圧留去し反応残渣を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 溶出液、酢酸エチル-ヘキサン = 1 : 4) で分離精製することにより、下記の理化学的性質を有する (Z)-3-ブチリデン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する (Z)-3-ブチリデン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリドの収率及びその副生成物である 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-プロピルイソクマリンとの生成比(反応残渣の NMR の積分値を解析)の結果を示す。
分子式: C₁₄H₁₆O₄
分子量: 248. 28
性状: 無色針状晶
融点: 139-140°C
赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1702, 1650.
プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃): 1. 48 (2H, t q, J = 7. 3, 7. 3 Hz), 1. 60-1. 85 (4H, m), 2. 20-2. 45 (6H, m), 5. 11 (1H, t, J = 7. 9 Hz).
マススペクトル (EI-MS) m/z: 192 (M+, 36), 163 (100).
【00】実施例9 (Z)-3-ブチリデン-4, 5-ジヒドロフタリドの製造
25mLナス型フラスコに 2-(1-ベンチニル)-

反応試薬	収率	フタリド誘導体: イソクマリン誘導体 (NMR の積分値)
AgI	72%	95:5
Ag	73%	94:6

【00】名称: (Z)-3-ブチリデン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリド
分子式: C₁₂H₁₆O₂
分子量: 192. 26
性状: 無色油状
赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1770, 1678, 1640.
プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃): 0. 95 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 48 (2H, t q, J = 7. 3, 7. 3 Hz), 1. 60-1. 85 (4H, m), 2. 20-2. 45 (6H, m), 5. 11 (1H, t, J = 7. 9 Hz).
マススペクトル (EI-MS) m/z: 192 (M+, 36), 163 (100).
【00】実施例9 (Z)-3-ブチリデン-4, 5-ジヒドロフタリドの製造
25mLナス型フラスコに 2-(1-ベンチニル)-

1, 5-シクロヘキサジエン酸50mg、ヨウ化銀(AgI)又は銀(Ag)10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド0.5mlを加え、室温で18時間攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加えた後、酢酸エチル抽出回、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧留去し反応残渣を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液、酢酸エチル)*

反応試薬	収率	フタリド誘導体：イソクマリン誘導体 (NMRの積分値)
AgI	74%	92:8
Ag	79%	92:8

【00】名称：(Z)-3-ブチリデン-4, 5-ジヒドロフタリド

分子式：C₁₂H₁₄O₂

分子量：190. 24

性状：無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 20 1766, 1670, 1634.

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0. 96 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 51 (2H, tq, J = 7. 3, 7. 3 Hz), 2. 38 (2H, dt, J = 7. 9, 7. 3 Hz), 2. 40-2. 70 (4H, m), 5. 23 (1H, t, J = 7. 9 Hz), 6. 00 (1H, dt, J = 9. 8, 4. 0 Hz), 6. 29 (1H, dt, J = 9. 8, 2. 0 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z: 190 (M⁺, 12), 159 (25), 105 (30), 43 (100).

【00】実施例10 (Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリドの製造※

反応試薬	収率	フタリド誘導体：イソクマリン誘導体 (NMRの積分値)
AgI	90%	99:1
Ag	86%	99:1

【00】名称：(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリドの製造

分子式：C₁₂H₁₆O₃

分子量：208. 25

性状：無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 3452, 1752, 1676, 1640 (C=C).

プロトン核磁気共鳴スペクトル (δ ppm in CDCl₃) : 0. 95 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 49 (2H, tq, J = 7. 3, 7. 3 Hz),

* 一ヘキサン=1:10)で分離精製することにより、下記の理化学的性質を有する(Z)-3-ブチリデン-4, 5-ジヒドロフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する(Z)-3-ブチリデン-4, 5-ジヒドロフタリドの収率及びその副生成物である5, 6-ジヒドロ-3-ブロビルイソクマリンとの生成比(反応残渣のNMRの積分値を解析)の結果を示す。

※造

25mlナス型フラスコに5-ヒドロキシ-2-(1-ベンチニル)-1-シクロヘキセン酸800mg、ヨウ化銀(AgI)又は銀(Ag)10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド8mlを加え、室温で終夜攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加えた後、酢酸エチル抽出回、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧留去し反応残渣を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液、酢酸エチル-ヘキサン=1:1)で分離精製することにより、下記の理化学的性質を有する(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリドを得た。以下に、各反応試薬に対する(Z)-3-ブチリデン-5-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロフタリドの収率及びその副生成物である7-ヒドロキシ-3-ブロビル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソクマリンとの生成比(反応残渣のNMRの積分値を解析)の結果を示す。

1. 62 (1H, br), 1. 91 (2H, td, J = 6. 4, 5. 0 Hz), 2. 25-2. 75 (4H, m), 2. 34 (2H, dt, J = 7. 8, 7. 3 Hz), 4. 23 (1H, tt, J = 5. 0, 5. 0 Hz), 5. 16 (1H, t, J = 7. 8 Hz).

マススペクトル (EI-MS) m/z: 208 (M⁺, 60), 179 (76), 135 (100).

【00】実施例11 (Z)-2, 4-オクタジエン-4-オリドの製造

50 25mlナス型フラスコに(Z)-2-オクテン-4-

イン酸100mg、ヨウ化銀(AgI)又は銀(Ag)10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド1mlを加え、外温(100°C)で5時間加熱攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル抽出2回、酢酸エチル層を飽和食塩水で1回洗浄し、乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧留去して反応残渣を得た。これをフラッシュカラムクロ*

*マトグラフィー(シリカゲル；溶出液、酢酸エチル-ヘキサン=1:6)で分離精製し、第一溶出分画から下記の理化学的性質を有する4-ブチリデンブテノリドを得た。以下に、各反応試薬に対する(Z)-2,4-オクタジエン-4-オリドの収率及びその副生成物である2,4-オクタジエン-5-オリドとの生成比(反応残渣のNMRの積分値を解析)の結果を示す。

反応試薬	収率	4-オリド誘導体:5-オリド誘導体 (NMRの積分値)
AgI	76%	81:19
Ag	74%	82:18

【00】名称：(Z)-2,4-オクタジエン-4-オリド

分子式：C₈H₁₀O₂

分子量：138.16

性状：無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1776.

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 0.96(3H, t, J=7.3Hz), 1.52(2H, tq, J=7.3, 7.3Hz), 2.39(2H, dt, J=8.1, 7.3Hz), 5.31(1H, t, J=8.1Hz), 6.15(1H, d, J=5.4Hz), 7.34(1H, d, J=5.4).

マススペクトル(EI-MS) m/z: 138(M+, 4), 99(18), 71(86), 43(100).

【00】名称：2,4-オクタジエン-5-オリド

分子式：C₈H₁₀O₂

分子量：138.16

性状：無色油状

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹: 1734, 1634.

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 0.97(3H, t, J=7.3Hz), *

* 1.70(2H, t q, J=7.6, 7.3Hz), 2.47(2H, t, J=7.6Hz), 5.97(1H, dd, J=7.3, 1.0Hz), 6.15(1H, dd, J=9.3, 1.0Hz), 7.26(1H, dd, J=9.3, 7.3Hz).

マススペクトル(EI-MS) m/z: 138(M+, 24), 95(100).

【00】実施例12 (Z)-5-フェニル-2,4-

ペントジエン-4-オリドの製造
25mlナス型フラスコに(Z)-5-フェニル-2-ペントエン-4-イン酸100mg、ヨウ化銀(AgI)又は銀(Ag)10%モル量を入れアルゴン置換した後、無水ジメチルホルムアミド1mlを加え、外温(100°C)で5時間加熱攪拌した。次に、反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル抽出、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、溶媒を減圧留去して反応残渣を得た。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；溶出液、酢酸エチル-ヘキサン=1:2)で分離精製することにより、下記の理化学的性質を有する(Z)-4-ベンジリデンブテノリドを得た。以下に、各反応試薬に対する(Z)-5-フェニル-2,4-ペントジエン-5-オリドの収率及びその副生成物である5-フェニル-2,4-ペントジエン-5-オリドの生成比(反応残渣のNMRの積分値を解析)の結果を示す。

反応試薬	収率	4-オリド誘導体:5-オリド誘導体 (NMRの積分値)
AgI	72%	100:0
Ag	76%	100:0

【00】名称：(Z)-5-フェニル-2,4-ペントジエン-4-オリド

分子式：C₁₁H₁₀O₂

分子量：172.18

性状：無色針状晶

赤外線吸収スペクトル ν KBr max cm⁻¹:

1746.

プロトン核磁気共鳴スペクトル(δ ppm in CDCl₃) : 6.04(1H, s), 6.22(1H, dd, J=5.4Hz), 7.25-7.45(3H, m), 7.50(1H, d, J=5.4Hz), 7.70-7.85(2H, m).

(10)

特開平8-176134

17

マススペクトル (EI-MS) m/z : 172 (M⁺, 89), 115 (51), 43 (100).

【00】尚、出発原料となるアセチレンカルボン酸の合成は以下の文献を参考として合成した。参考文献

① ヘテロサイクルス [Heterocycles],

29, 1255 (1989)

② テトラヘドロン・レタース

[Tetrahedron Letters], 446

7 (1975).

③ ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリイ *10

18

* [Journal of Organic Chemistry], 31, 4071 (1966).

④ ケミカル・アンド・ファームソチカル・ブレ chin
[Chemical and Pharmaceutical Bulletin] 34, 2754 (1986).

⑤ オルガニック・シンセシス [Organic Synthesis], 52, 128 (1972).

以上

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶

B 01 J 27/232

C 07 D 307/58

// C 07 B 61/00

識別記号 庁内整理番号

X

F I

技術表示箇所

300

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)